

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Г. Кавалерский¹, доктор медицинских наук, профессор,
В. Мурылев¹, доктор медицинских наук, профессор,
А. Музыченков¹,
А. Жучков², кандидат медицинских наук,
Я. Рукин¹, кандидат медицинских наук,
Г. Рубин²,
А. Соколов¹

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

²ГКБ им. С.П. Боткина, Москва

E-mail: battle-hamster@mail.ru

Применение транексамовой кислоты при операциях эндопротезирования коленного сустава необходимо рассматривать как адекватный способ уменьшения кровопотери и снижения потребности больных в трансфузиях донорской крови.

Ключевые слова: эндопротезирование коленного сустава, кровопотеря, транексамовая кислота, кровосбережение.

В последнее время эндопротезирование коленного сустава (КС) бурно развивается благодаря использованию современной новейшей техники, высокоэффективных методик и сотрудничеству клиницистов и инженеров. Создаются новые биоматериалы, обладающие одновременно твердостью, упругостью, максимально низким коэффициентом трения и идеальной совместимостью с человеческими тканями [3]. Развивается также оперативная техника, совершенствуются хирургические доступы, изобретаются новые инструменты, что позволяет обеспечить физиологически необходимый объем движений с минимальной затратой энергии и полностью восстановить опороспособность пораженной конечности с устранением болевого синдрома [4].

Несмотря на все преимущества современной хирургической техники, тотальное эндопротезирование КС сопровождается значимыми кровопотерями. Анемия как следствие кровопотери повышает риск развития стенокардии, инфаркта миокарда и значимо замедляет процесс реабилитации пациента [1].

Для предотвращения кровотечения использовалось множество методик, в том числе техника сохранения крови (Cell-Saver), поддержание гипотензии во время анестезии, переливание заготовленной аутокрови, донорской крови и свежезамороженной плазмы, местное и внутривенное применение фармакологических препаратов.

Транексамовая кислота достоверно снижает общую смертность и смертность от кровопотери у пациентов с травмами, сопровождающимися выраженным кровотечением, особенно если это лекарственное средство вводится вскоре после повреждения [6]. Транексамовая кислота эффективна также при травматической гипемии, желудочно-

кишечном кровотечении и врожденном ангионевротическом отеке. Она уменьшает риск развития повторных кровотечений при субарахноидальном кровоизлиянии, однако может увеличивать риск развития ишемических осложнений. Результаты фармакоэкономических анализов свидетельствуют о том, что применение транексамовой кислоты в хирургии и при травмах экономически эффективно и направлено на сохранение жизни [2]. Прямые сравнения ее с другими лекарственными средствами показали, что транексамовая кислота в хирургической практике эффективнее аминокaproновой кислоты и десмопрессина. Внутривенное введение транексамовой кислоты уменьшает кровотечение и количество переливаемой крови.

Транексамовая кислота относится к антифибринолитическим средствам. Основной эффект препарата связан с его способностью обратимо блокировать лизин-связывающие места в молекуле плазминогена, предотвращая тем самым его взаимодействие с лизиновыми местами в фибриновом полимере, вследствие чего фибрин не разрушается. Помимо этого, транексамовая кислота усиливает синтез коллагена, что способствует сохранению фибринового матрикса и увеличивает прочность тромба [5]. Оба указанных эффекта транексамовой кислоты способствуют стабилизации тромба.

Нашей целью было определить эффективность применения транексамовой кислоты и разработать тактику ее успешного использования.

С сентября по декабрь 2013 г. нами обследованы и прооперированы (эндопротезирование КС) 80 пациентов (60 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 49 лет до 81 года. Пациенты были рандомизированы на 2 группы (табл. 1). Критерии включения в исследование; возраст старше 18 лет; согласие на участие в исследовании, наличие показаний к эндопротезированию КС. В исследование не включали лиц с индивидуальной непереносимостью транексамовой кислоты, нарушением свертывающей системы крови, тромбозами (тромбозы сосудов головного мозга, инфаркт миокарда, тромбофлебиты) или угрозой их развития.

Средний возраст пациентов группы А — 68,6 года (от 49 до 79 лет), среди них было 6 (15%) мужчин и 34 (85%) женщины; средняя длительность операции в этой группе — 92 мин (от 80 до 130 мин). Средний возраст пациентов группы В — 69,4 года (от 50 до 81 года), среди них было 5 (12,5%) мужчин и 35 (87,5%) женщин; средняя длительность операции в этой группе — 74 мин (от 47 до 130 мин). При необходимости в обеих группах применялись донорская эритроцитарная взвесь и свежезамороженная плазма.

В связи с тем, что в тактике лечения не было существенной разницы, кроме длительности оказания оперативного пособия, которая, бесспорно, влияет на интраопераци-

Таблица 1
Распределение пациентов на группы в зависимости от использования или неиспользования транексамовой кислоты

Группа А (с применением транексамовой кислоты); n=40		Группа В (без применения транексамовой кислоты); n=40	
Подгруппа А1 (n=22); длительность оперативного пособия >75 мин	Подгруппа А2 (n=18); длительность оперативного пособия <75 мин	Подгруппа В1 (n=19); длительность оперативного пособия >75 мин	Подгруппа В2 (n=21); длительность оперативного пособия <75 мин

онную кровопотерю, пациенты также были разделены на подгруппы по длительности операции: А1 и В1 – >75 мин; А2 и В2 – <75 мин.

Все оперативные пособия производили опытные хирурги с большим стажем выполнения первичного эндопротезирования КС.

Всем пациентам проводилась специфическая противотромботическая профилактика, которая состояла в использовании фракционированных низкомолекулярных гепаринов (клексан – по 40 мг или фраксипарин – по 7600 Ме анти-Ха активности, под кожу, за 12 ч до операции). С 1-го дня после операции все пациенты получали высокоселективные прямые ингибиторы фактора Ха в течение 10 дней пребывания в стационаре для предотвращения тромбозомболических осложнений. В рамках предоперационного планирования всем пациентам подбирали размер имплантатов и приблизительные уровни резекции бедренной и большеберцовой костей. Эндопротезирование КС выполняли под спинномозговой или комбинированной спинально-эпидуральной анестезией без наложения гемостатического жгута. Транексамовую кислоту вводили непосредственно за 30–40 мин до оперативного вмешательства из расчета 10 мг/кг. Использовался стандартный медиальный парapatеллярный доступ по Langenbeck.

Медиальный парapatеллярный разрез начинается проксимальнее надколенника, идет продольно сквозь сухожилие прямой мышцы бедра и продолжается дистально вдоль медиального края надколенника и его связки до точки, находящейся непосредственно медиальнее бугристости большеберцовой кости, через поддерживающую связку надколенника, капсулу и синовиальную оболочку [3].

Электрокоагуляцию сосудов производили во время операции у всех больных (обязательный этап гемостаза). Перед закрытием раны всем пациентам устанавливали дренажную систему УДР-500, которую удаляли в период 48 ч после операции. Кровопотеря складывалась из интраоперационной и дренажной.

Послеоперационная реабилитация начиналась с 1-х суток послеоперационного периода и включала в себя как активные, так и пассивные движения в КС. Пациенты на протяжении всего периода пребывания в стационаре получали сеансы физиотерапии и лечебной физкультуры.

В ходе математического анализа статистических данных использовали доверительный интервал ($q=0,95$) и рассчитывали коэффициент Стьюдента для каждой группы: для А1 – $t=2,079$; для А2 – $t=2,109$; для В1 – $t=2,100$; для В2 – $t=2,085$. Различия считали достоверными при $p<0,045$.

Необходимо отметить, что при сравнении подгрупп с одинаковой длительностью оперативного вмешательства выявлены статистически значимые различия кровопотери:

156,0±37,1 мл в подгруппе А2 и 320,0±69,8 мл в подгруппе В2, 240,0±52,1 мл в подгруппе А1 и 384,0±89,3 мл в подгруппе В1 (табл. 2, 3; рис. 1, 2).

Определились также достоверное различие кровопотери в послеоперационном периоде: 556,0±132,0 мл в подгруппе А2 и 656,0±143,2 мл в подгруппе В2 (см. табл. 3, рис. 2) и уровня Нб: 107,8±23,4 г/л в 1-е сутки в подгруппе А1 и 103,9±24,1 г/л в подгруппе В1 и 105,2±25,0 г/л в подгруппе А2 и 103,5±22,5 г/л в подгруппе В2 (см. табл. 2, 3).

В литературе приводится достаточно доказательств эффективности транексамовой кислоты в снижении кровопотери и частоты аллогенной гемотрансфузии в ортопедии. Так, при внутрисуставном введении транексамовой кислоты выявлено статистически значимое сокращение дренажной кровопотери в 1-е послеоперационные сутки и общей кровопотери, оцениваемой по уровню Нб. Дренажная и общая кровопотеря за 2-е послеоперационные сутки составила соответственно 180±93 и 174±65 мл [1]. Данные об увеличении частоты послеоперационных осложнений при использовании транексамовой кислоты в плановой хирургии отсутствуют [11].

Согласно результатам нашего исследования, применение транексамовой кислоты перед операцией привело к значимому (до 50%) уменьшению объема кровопотери вне зависимости от длительности оперативного пособия при тотальном эндопротезировании КС (см. рис. 1, 2).

Следует также отметить, что у пациентов подгрупп, в которых операция длилась <75 мин, разница в уровне Нб менее значительна, чем у пациентов подгрупп, в которых операция длилась >75 мин, т.е. длительность оперативного вмешательства сказывается на уровне как интраоперационной, так и послеоперационной кровопотери (см. табл. 2, 3). Необходимо обратить внимание и на разницу послеоперационной кровопотери и динамику уровня Нб. Можно предположить, что, поскольку транексамовую кислоту в предоперационном периоде вводили за 30 мин до операции, то в

Таблица 2
Уровни кровопотери и Нб у пациентов подгрупп А1 и В1 (M±m)

Показатель	Подгруппа А1 (n=22); q=0,95; t=2,079; p<0,045	Подгруппа В1 (n=19); q=0,95; t=2,100; p<0,045
Средняя интраоперационная кровопотеря, мл	240,0±52,1	384,0±89,3
Средняя послеоперационная кровопотеря, мл	550,0±119,5	556,0±129,3
Нб, г/л:		
до операции	130,2±28,3	126,2±29,3
в 1-е сутки после операции	107,8±23,4	103,9±24,1
на 2-е сутки после операции	101,2±22,0	98,8±22,9

Таблица 3
Уровни кровопотери и Нб у пациентов подгрупп А2 и В2 (M±m)

Показатель	Подгруппа А2 (n=18); q=0,95; t=2,109; p<0,045	Подгруппа В2 (n=21); q=0,95; t=2,085; p<0,045
Средняя интраоперационная кровопотеря, мл	156,0±37,1	320,0±69,8
Средняя послеоперационная кровопотеря, мл	556±132	656,0±143,2
Нб, г/л:		
до операции	130,7±31,1	127,5±27,8
в 1-е сутки после операции	105,2±25,0	103,5±22,5
на 2-е сутки после операции	101,0±24,0	98,3±21,4

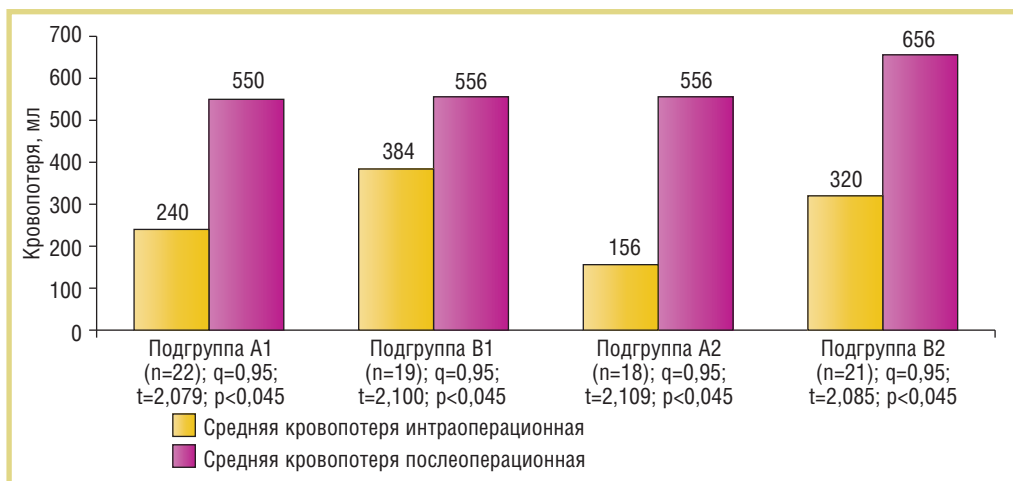


Рис. 1. Кровопотеря у пациентов групп А и В

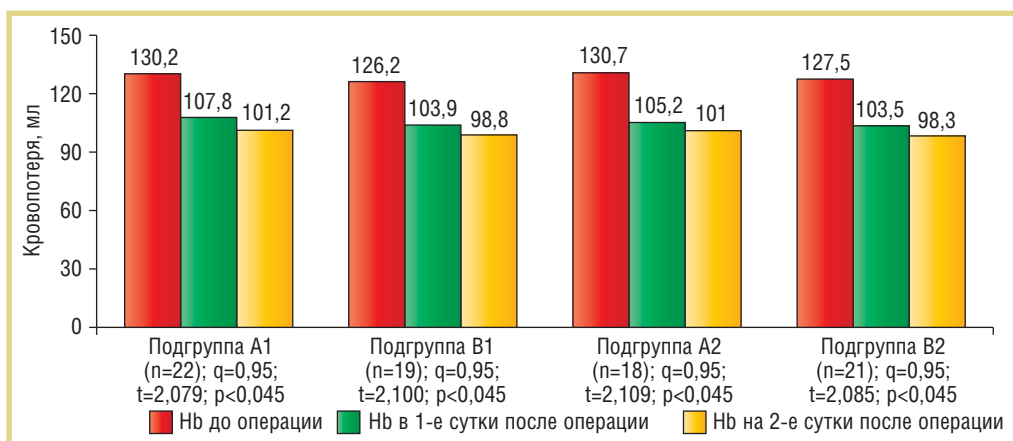


Рис. 2. Уровень Hb у пациентов групп А и В

группе, в которой оперативное вмешательство продолжалось >75 мин, препарат оказался менее эффективным из-за снижения его эффективной концентрации. Согласно данным о фармакокинетике препарата, предоставляемым компанией Heritage Pharmaceuticals Inc., после внутривенного введения дозы 1 г кривая концентрации препарата в плазме демонстрирует трехэкспоненциальный распад с периодом полураспада около 2 ч. Логично предположить, что повторное введение транексамовой кислоты интраоперационно при длительности оперативного лечения >75 мин и (или) в послеоперационном периоде даст значительное снижение кровопотери.

Нами не отмечено статистически значимой разницы кровопотери в зависимости от длительности применения дренажной системы.

Необходимо также отметить отсутствие случаев тромботических осложнений – как артериальных, так и венозных. Кроме того, в послеоперационном периоде ни у одного из пациентов ни одной из групп не наблюдалось каких-либо осложнений, связанных с введением препарата.

В мировой клинической практике для уменьшения объема кровопотери применяют 3 препарата: аprotинин, эpsilon-аминокапроновую кислоту и транексамовую кислоту. В 211 рандомизированных контролируемых исследованиях отмечено, что ингибиторы фибринолиза значительно

уменьшают объем кровопотери и потребность больных в гемотрансфузиях [2, 5]. При этом их использование не сопровождается увеличением числа тромботических осложнений и смертельных исходов. В сравнительных исследованиях этих препаратов отмечены некоторые преимущества аprotинина, однако статистически значимыми они оказались только для определенной группы кардиохирургических больных высокого риска. В остальных областях хирургии достоверных различий эффективности транексамовой кислоты и аprotинина не выявлено. Однако установлено, что по антифибринолитической активности транексамовая кислота значительно превосходит эpsilon-аминокапроновую кислоту [5]. Таким образом, учитывая различия в стоимости препаратов, по показателю «цена – эффект» транексамовая кислота при операциях эндопротезирования КС может быть наиболее перспективной [1].

В крупных рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что транексамовая кислота достоверно уменьшает интраоперационную кровопотерю по сравнению с плацебо при

большинстве хирургических вмешательств, включая операции на сердце с аппаратом искусственного кровообращения или без него, простатэктомии и т.д. Препарат снижает также объем кровопотери при кровотечениях в гинекологической практике и во многих случаях уменьшает необходимость в гемотрансфузиях, связанных с оперативным вмешательством [3, 4].

Представленный материал позволяет сделать следующие выводы:

- применение транексамовой кислоты при операциях эндопротезирования КС можно рассматривать как адекватный способ уменьшения кровопотери и снижения потребности больных в трансфузиях донорской крови;
- учитывая данные о фармакокинетике транексамовой кислоты, предоставляемые компанией Heritage Pharmaceuticals Inc., а также наши данные о кровопотере при длительности хирургического вмешательства >75 мин, можно сделать вывод о необходимости повторного введения транексамовой кислоты в послеоперационном периоде или интраоперационно, если длительность хирургического вмешательства >75 мин, в той же дозе, составляющей 10 мг/кг;
- наш опыт применения транексамовой кислоты свидетельствует о необходимости использования данного препарата при тотальном эндопротезировании КС.

Следует, однако, отметить наличие недостаточно изученных вопросов практического применения транексамовой кислоты как в ортопедии, так и в прочих областях хирургии. Тем не менее этот препарат расширяет возможности врача в выборе средств уменьшения кровопотери и снижения необходимости в гемотрансфузиях и, следовательно, улучшает качество медицинской помощи пациентам разных групп.

Литература

1. Борисов Д.Б., Киров М.Ю. Применение транексамовой кислоты при эндопротезировании крупных суставов // Новости хирургии. – 2013; 21 (4): 107–13.
2. Тихилов Р.М., Серебряков А.Б., Шубняков И.И. и др. Влияние различных факторов на кровопотерю при эндопротезировании тазобедренного сустава // Травматол. и ортопедия. – 2012; 3 (65): 5–11.
3. Кавалерский Г.М., Мурылев В.Ю., Елизаров П.М. и др. Тотальное эндопротезирование коленного сустава с использованием компьютерной навигации при тяжелых деформациях конечностей // Вестн. травматол. и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2010; 2: 34–40.
4. Мурылев В.Ю., Холодаев М.Ю., Елизаров П.М. и др. Эндопротезирование коленного сустава при его массивных деструкциях у ортопедических больных // Врач. – 2012; 2: 74–81.
5. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Замятин М.Н. Кровосберегающий эффект транексамовой кислоты при протезировании коленного сустава // Общая реаниматол. – 2008; 4 (6): 1–4.
6. Тихилов Р.М. и др. Применение препарата транексам при первичном и ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава. Медицинская технология / ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2010; с. 19.
7. Zhi-Gao Yang, Wei-Ping Chen, Li-Dong Wu. Effectiveness and Safety of Tranexamic Acid in Reducing Blood Loss in Total Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis // J. Bone Joint Surg. Am. – 2012; 94 (13): 1153–9.
8. X. Aguilera, Martinez-Zapata M. Bosch A. et al. Efficacy and Safety of Fibrin Glue and Tranexamic Acid to Prevent Postoperative Blood Loss in Total Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Clinical Trial // J. Bone Joint Surg. Am. – 2013; 95 (22): 2001–7. doi: 10.2106/JBJS.L.01182
9. Wong J., Abrishami A., El-Beheiry H., et al. Topical Application of Tranexamic Acid Reduces Postoperative Blood Loss in Total Knee Arthroplasty: A Randomized, Controlled Trial // J. Bone Joint Surg. Am. – 2010; 92 (15): 2503–13.
10. Alshryda S., Mason J., Vaghela M. et al. Topical (Intra-Articular) Tranexamic Acid Reduces Blood Loss and Transfusion Rates Following Total Knee Replacement // J. Bone Joint Surg. Am. – 2013; 95 (21): 1961–8.
11. Levy O., Martinowitz U., Oran A. et al. The Use of Fibrin Tissue Adhesive to Reduce Blood Loss and the Need for Blood Transfusion After Total Knee Arthroplasty. A Prospective, Randomized, Multicenter Study // J. Bone Joint Surg. Am. – 1999; 81 (11): 1580–8.

USE OF TRANEXAMIC ACID DURING KNEE JOINT ENDOPROSTHETIC REPLACEMENT

Professor **G. Kavalersky**¹, MD; Professor **V. Murylev**¹, MD; **A. Muzychenkov**¹; **A. Zhuchkov**², Candidate of Medical Sciences; **Ya. Rukin**¹, Candidate of Medical Sciences; **G. Rubin**²; **A. Sokolov**¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

²S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

The use of tranexamic acid during knee joint endoprosthesis replacement should be considered as an adequate procedure to reduce blood loss and patient needs for donor blood transfusions.

Key words: knee joint endoprosthesis replacement, blood loss, cardiac risk, tranexamic acid, blood saving.